

*И.А.Соловьева, Е.А.Собко, А.Ю.Крапошина, И.В.Демко, А.Б.Салмина*

## Современные представления о роли CD38 в патогенезе бронхиальной астмы

ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого" Минздрава России: 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

*I.A.Solovyeva, E.A.Sobko, A.Yu.Kraposhina, I.V.Demko, A.B.Salmina*

## Current view on a role of CD38 for pathogenesis of bronchial asthma

**Key words:** CD38, bronchial asthma, cyclic ADP-ribose, nicotinic acid adenine dinucleotide phosphate, systemic inflammation.

**Ключевые слова:** CD38, бронхиальная астма, циклическая АДФ-рибоза, адениндинуклеотидфосфат никотиновой кислоты, системное воспаление.

Бронхиальная астма (БА) является глобальной проблемой здравоохранения, что связано с устойчивой тенденцией к росту заболеваемости и социальными потерями при данной патологии [1–3].

Клинические проявления БА во многом обусловлены необратимыми структурно-функциональными изменениями бронхолегочной системы и развитием иммунопатологических реакций. В основе такого рода патологических процессов лежит дисрегуляция механизмов сигнальной трансдукции, развивающаяся в гладкомышечных клетках (ГМК), клетках эпителия бронхов и иммунокомпетентных клетках организма [4, 5].

На роль молекулы-маркера иммунопатологических процессов, характерных для БА, может претендовать бифункциональный фермент — CD38, сочетающий в себе активность рибозилциклазы аденозиндифосфата (АДФ) и гидролазы циклической АДФ-рибозы (цАДФР) [6–8].

Эта молекула экспрессируется клетками иммунной системы, а также ГМК сосудов и бронхов. CD38 катализирует образование цАДФР и адениндинуклеотидфосфата никотиновой кислоты, выполняющих функцию мобилизаторов кальция из внутриклеточных депо через рианодиновые каналы рецептора. Дополнительно CD38 может контролировать гомеостаз никотинамидадениндинуклеотида (НАД<sup>+</sup>) в клетках различной природы и процессы, связанные с АДФ-рибозилированием белков, активацией НАД<sup>+</sup>-зависимых ферментов (поли-АДФ-рибозилполимераза, НАД<sup>+</sup>-зависимые деацетилазы) и рецептора транзитного потенциала катионного канала, подтип М, член 2, выступать в качестве сенсора редокс-состояния [9–14]. В иммунокомпетентных клетках CD38 отвечает за передачу сигналов от активированных рецепторов лимфоцитов и дендритных клетках (ДК), а в ГМК контролирует кальцийзависимые процессы сокращения. Изучение роли этой молекулы в формировании хронического

персистирующего воспаления и, возможно, в ремоделировании дыхательных путей при БА остается интересной исследовательской задачей.

В лимфоцитах передача сигналов CD38 осуществляется через Т-клеточный рецептор CD3 [15, 16]. Функции рецептора могут быть отрегулированы через взаимодействие с CD31 — единственным несубстратным лигандом CD38, экспрессируемым на поверхности клеток эндотелия [17–19]. В активированных лейкоцитах димер CD38 формирует супрамолекулярный комплекс с другими поверхностно-экспрессируемыми молекулами (например, с CD19 и рецепторами хемокинов), контролируя такие важные события, как пролиферация и миграция клеток [10]. Высокая экспрессия CD38 наблюдается на ранних предшественниках Т-лимфоцитов и на CD4<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-тимоцитах [20] и, напротив, низкие уровни экспрессии CD38 отмечены у зрелых Т-лимфоцитов, но после митогенной активации их экспрессия возрастает. В-лимфоциты также экспрессируют CD38 [21]. Показано, что CD38 регулирует активацию зрелых моноцитарных ДК, играет важную роль в хемотаксисе, трансэндотелиальной миграции и способствует выживанию зрелых ДК, обеспечивая поляризацию в сторону Th1-ответа [19].

Известно, что ДК в дыхательных путях активируют Т-лимфоциты и одновременно выполняют важную функцию в антигензависимой активации Th2-клеток памяти. У больных БА в биоптатах бронхов было обнаружено увеличение содержания ДК по сравнению с контрольной группой, при этом отмечено, что содержание ДК было значительно снижено у больных, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды [22]. *F.L.Jahnsen et al.* (2001) выявлено, что специфическая субпопуляция ДК быстро мигрирует в слизистую оболочку дыхательных путей после контакта с аллергеном [23]. В эксперименте показано, что CD38 вовлечен в хемотаксис и трансэндотелиальную миграцию полиморфно-ядерных

лейкоцитов и ДК, что требует ферментативной активности [24, 25]. CD38-дефицитные ДК не в состоянии мигрировать к клеткам лимфатических узлов [26, 27], что приводит к уменьшению содержания Th2-лимфоцитов и снижает концентрацию цитокинов, таких как интерлейкин (IL)-4, 5, 13, которые являются сигналом, требуемым для привлечения эозинофилов.

Нарушение сократительной активности ГМК бронхов — один из важных компонентов патогенеза БА [28]. В ГМК экспрессия CD38 обеспечивает образование циклической АДФ-рибозы (продукта каталитической конверсии НАД<sup>+</sup>), обладающей кальциймобилизующей активностью за счет взаимодействия с рианодиновыми рецепторами эндоплазматического ретикулула. Активация рианодиновых рецепторов вызывает кальцийзависимое высвобождение кальция из внутриклеточных депо в цитозоль. В ГМК бронхов повышение концентрации ионов Са<sup>2+</sup> происходит под влиянием ацетилхолина, тромбина и брадикинина и уменьшается при воздействии конкурентного антагониста циклической АДФ-рибозы [9, 29, 30]. Данная роль сигнального пути CD38 / цАДФ-рибозы в регулировании внутриклеточного кальция подтверждается в экспериментах на CD38-дефицитных мышах. D.A.Deshpande et al. (2005) подчеркивают, что эндотелин-1, являясь мощным констриктором ГМК дыхательных путей в норме и в патологии, утилизирует CD38-зависимые механизмы регуляции уровня кальция в цитозоле [9].

Установлено, что у больных со среднетяжелым и тяжелым течением астмы, независимо от периода обследования, экспрессия CD38 на лимфоцитах крови достоверно превышает контрольные значения, и наибольшая экспрессия CD38 отмечена в период обострения в группе больных стероидзависимой БА [31]. Косвенным подтверждением роли провоспалительных цитокинов в регуляции экспрессии CD38 на лимфоцитах крови является установление положительных корреляционных взаимосвязей между

экспрессией CD38 на лимфоцитах периферической крови и уровнем IL-6 в плазме крови в период обострения в группе больных стероидзависимой БА [32]. Известно, что CD38<sup>+</sup>-лимфоциты представляют собой популяцию клеток с низкой пролиферативной, но высокой цитокинпродуцирующей активностью, в связи с этим увеличение экспрессии CD38 на лимфоцитах периферической крови при БА может являться хорошим индикатором активности иммунного воспаления. Это подтверждается корреляционными взаимосвязями между экспрессией CD38 на лимфоцитах периферической крови и клиническими симптомами заболевания (частота дневных приступов удушья, потребность в β<sub>2</sub>-агонистах) в период обострения в группе больных со стероидзависимой БА, а также между экспрессией CD38 и маркером развития дисфункции и повреждения эндотелия — CD31. Последнее нашло подтверждение в исследованиях [32–34].

Менее изученными остаются механизмы, связывающие повышенную экспрессию CD38 на клетках периферической крови с функциональной активностью ГМК при БА. Известно, что часть CD38<sup>+</sup>-лимфоцитов представляет собой субпопуляцию клеток с низким пролиферативным потенциалом, но высокой способностью к секреции IL-13 [35]. Изучение бронхоальвеолярного лаважа у больных БА показало наличие повышенного уровня IL-13, что свидетельствует о ключевой роли IL-13 в патогенезе астмы. Показано, что прямое взаимодействие IL-13 с ГМК ответственно за развитие гиперреактивности дыхательных путей [20, 36]. Известно, что ГМК имеют рецепторы для IL-13 [13] и являются эффекторными клетками [17]. Интересно, что именно IL-13 регулирует экспрессию CD38 на ГМК [9, 37] и способствует реализации гиперергического ответа этих клеток на бронхоконстрикторы [38]. CD38<sup>-</sup>-мыши демонстрируют значительно меньшую гиперреактивность дыхательных путей к вдыхаемому метахолину по сравнению с контрольными животными при дей-

Таблица

## Роль CD38 в развитии иммунопатологического состояния и бронхиальной обструкции при БА

Иммунный ответ	Сокращение ГМК бронхов
Регуляция направленной миграции гранулоцитов, моноцитов и ДК в очаг воспаления [27], в т. ч. при БА [39]	CD38 играет существенную роль в TNF-индуцированной гиперчувствительности бронхов [36, 38]
Регуляция функциональной активности Т- и В-лимфоцитов за счет кальциймобилизующей активности цАДФР и тирозинкиназа-опосредованных механизмов сигнальной трансдукции [10]	Промотор гена CD38 находится под контролем TNF, IFN и дексаметазона в ГМК бронхов [43, 44]
IL-10-продуцирующие CD4 <sup>+</sup> Т-лимфоциты экспрессируют CD38 (т. н. IL-10-Treg-клетки), а уровень IL-10 ассоциируется с успешной терапией ГКС пациентов с БА [40]	цАДФ-рибоза контролирует сократительную активность ГМК бронхов, TNF индуцирует экспрессию CD38 в ГМК бронхов NF-κB-зависимым и MAPK-зависимым механизмами [44]
Экспрессия CD38 на ДК необходима для оптимального прайминга аллергенспецифичных Т-лимфоцитов; экспрессия CD38 на CD4 Т-лимфоцитах необходима для их оптимальной экспансии, дифференцировки в Th2-клетки и миграции в легкие [39]	ГКС подавляют экспрессию CD38 в ГМК бронхов NF-κB-зависимым и независимым механизмами [44] Экспрессия CD38 нечувствительна к действию ГКС в присутствии TNF и IFN за счет механизма ап-регуляции экспрессии стероидных рецепторов GR [37, 45] В присутствии провоспалительных цитокинов способность стероидов подавлять экспрессию CD38 в ГМК редуцирована [37, 43] CD38 <sup>-</sup> -животные демонстрируют сниженную гиперчувствительность к метахолину после введения IL-13 [9, 30]

Примечание: TNF – фактор некроза опухоли; ГКС – глюкокортикостероиды; IFN – интерферон.

ствии IL-13 [9]. Иными словами, именно IL-13 может являться цитокином, реализующим патогенетически значимые события при БА под контролем и в отношении CD38, экспрессируемого на лимфоцитах и ГМК бронхов, соответственно. В таблице приведены основные литературные данные, свидетельствующие о значимой роли CD38 в развитии иммунопатологического состояния и бронхиальной обструкции при БА.

Не менее интересна потенциальная роль CD38-контролируемых механизмов в развитии системного воспаления у больных БА. TNF- $\alpha$  — другой важный воспалительный цитокин, регулирующий экспрессию CD38 в дыхательных путях. Патолофизиологическую роль TNF- $\alpha$  доказывает наличие его в высоких концентрациях в бронхоальвеолярной жидкости и мокроте пациентов с астмой [43]. TNF- $\alpha$  — важный фактор в изменении сопротивления дыхательных путей и формировании обструкции при БА [20, 44]. В исследовании *T.A. White et al.* (2006) продемонстрировано прямое влияние TNF- $\alpha$  на сократимость гладких мышц дыхательных путей [45]. Некоторыми исследователями показано также, что TNF- $\alpha$  и IFN регулируют экспрессию множества провоспалительных генов, включая цитокины, хемокины, факторы роста в ГМК [37, 46], а экспрессия CD38 повышается при синергичном действии TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в ГМК дыхательных путей [41]. Показано, что TNF- $\alpha$  влияет на экспрессию ядерного фактора- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) и его активацию, а дексаметазон частично изменяет эти эффекты, кроме того, TNF- $\alpha$  увеличивает экспрессию NF- $\kappa$ B ингибитора- $\alpha$  ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B. Подавление активации NF- $\kappa$ B уменьшает TNF- $\alpha$ -индуцированную экспрессию CD38. Таким образом, вызванная TNF- $\alpha$  экспрессия CD38 способствует экспрессии NF- $\kappa$ B и его активации, а дексаметазон ингибирует экспрессию CD38 [42].

Для регуляции экспрессии CD38 в ответ на цитокины важен и транскрипционный фактор — регуляторный фактор интерферонов-1 (IRF-1) [41]. IFN и ретиноевая кислота — классические индукторы IRF [15, 47] — регулируют экспрессию CD38 в различных клетках, включая ГМК [37]. Показано, что в отсутствии IRF-1 резко уменьшается стимулированная цитокинами экспрессия CD38 [41]. Вирусная инфекция сопровождается увеличением экспрессии IRF-1 [47], что может быть важно в реализации феномена гиперреактивности дыхательных путей у пациентов с БА, перенесших вирусную инфекцию.

## Заключение

Изучение роли функциональной активности CD38 в регуляции патофизиологических событий в иммунокомпетентных клетках и ГМК открывает новые перспективы для применения этой молекулы в качестве мишени для эффективной терапии иммунопатологического процесса и бронхиальной обструкции.

## Литература

1. Чучалин А.Г. (ред.). Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. М.: Атмосфера; 2007.
2. Федосеев Г.Б. (ред.). Многоликая бронхиальная астма, диагностика, лечение и профилактика. СПб: Нордмедиздат; 2011.
3. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. 2011. Available on [www.ginasthma.org].
4. Караулов А.В. Новая концепция развития бронхиальной астмы: иммунологические и генетические аспекты. Практикующий врач 1998; 12: 3–4.
5. Deaglio S., Malavasi F. The CD38/CD157 mammalian gene family: an evolutionary paradigm for other leukocyte surface enzymes. Purinergic. Signalling 2006; 2: 431–441.
6. Салмина А.Б., Инжутова А.И., Моргунов А.В. и др. НАД<sup>+</sup>-конвертирующие ферменты в клетках нейрональной и глиальной природы: CD38 как новая молекула-мишень для нейропротекции. Вестник РАМН 2012; 10: 29–37.
7. Higashida H., Salmina A.B., Olovyannikova R.Y. et al. Cyclic ADP-ribose as a universal calcium signal molecule in the nervous system. Neurochem. Int. 2007; 51: 192–199.
8. Salmina A.B., Olovyannikova R.Ya., Mami N. et al. NAD<sup>+</sup> metabolism and ADP-ribosyl cyclase as targets for central nervous system therapy. Curr. Med. Chem. 2006; 6 (3): 193–210.
9. Deshpande D.A., White T.A., Guedes A.G.P. et al. Altered airway responsiveness in CD38-deficient mice. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2005; 32: 149–156.
10. Malavasi F., Deaglio S., Ferrero E. et al. CD38 and CD157 as receptors of the immune system: a bridge between innate and adaptive immunity. Mol. Med. 2006; 12: 334–341.
11. Perraud A.L., Fleig A., Dunn C.A. et al. ADP-ribose gating of the calcium-permeable LTRPC2 channel revealed by Nudix motif homology. Nature 2001; 411: 595–599.
12. Prakash Y.S., Kannan M.S., Walseth T.F. et al. Role of cyclic ADP-ribose in the regulation of [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> in porcine tracheal smooth muscle. Am. J. Physiol. 1998; 274: 1653–1660.
13. Wills-Karp M., Chiaramonte Wills-Karp M. Interleukin-13 in asthma. Curr. Opin. Pulm. Med. 2003; 9 (1): 21–27.
14. Yamasaki M., Churchill G.C., Galione A. Calcium signalling by nicotinic acid adenine dinucleotidephosphate (NAADP). FEBS J. 2005; 272: 4598–4606.
15. Wang J., Peng Y., Sun Y.W. et al. All-trans retinoic acid induces xaf1 expression through an interferon regulatory factor-1 element in colon cancer. Gastroenterology 2006; 130: 747–758.
16. Zubiaur M., Fernandez O., Ferrero E. et al. CD38 is associated with lipid rafts and upon receptor stimulation leads to Akt/protein kinase B and Erk activation in the absence of the CD3-immune receptor tyrosine-based activation motifs. J. Biol. Chem. 2002; 277: 13–22.
17. Laporte J.C., Moore P.E., Baraldo S. et al. Direct effects of interleukin-13 on signaling pathways for physiological responses in cultured human airway smooth muscle cells. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2001; 164: 141–148.
18. Feske S. Calcium signalling in lymphocyte activation and disease. Nature Rev. Immunol. 2007; 7: 690–702.
19. Frasca L., Fedele G., Deaglio S. et al. CD38 orchestrates migration, survival, and Th1 immune response of human mature dendritic cells. Blood 2006; 107: 2392–2399.
20. Shore S.A., Moore P.E. Effects of cytokines on contractile and dilator responses of airway smooth muscle. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2002; 29 (10): 859–866.



21. Deterre P., Bertheliet V., Bauvois B. et al. CD38 in T- and B-cell functions. *Chem. Immunol.* 2000; 75: 146–168.
22. Hoogsteden H.C., Verhoeven G.T., Lambrecht B.N. et al. Airway inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease with special emphasis on the antigen-presenting dendritic cell: influence of treatment with fluticasone propionate. *Clin. Exp. Allergy* 1999; 29 (2): 116–124.
23. Jahnsen F.L., Moloney E.D., Hogan T. et al. Rapid dendritic cell recruitment to the bronchial mucosa of patients with atopic asthma in response to local allergen challenge. *Thorax* 2001; 56: 823–826.
24. Partida-Sanchez S., Goodrich S., Kusser K. et al. Regulation of dendritic cell trafficking by the ADP-ribosyl cyclase CD38: impact on the development of humoral immunity. *Immunity* 2004; 20 (3): 279–291.
25. Partida-Sanchez S., Cockayne D.A., Monard S. et al. Cyclic ADP-ribose production by CD38 regulates intracellular calcium release, extracellular calcium influx and chemotaxis in neutrophils and is required for bacterial clearance in vivo. *Nature Med.* 2001; 7: 1209–1216.
26. Thomas P.S. Tumour necrosis factor-alpha: the role of this multifunctional cytokine in asthma. *Immunol. Cell Biol.* 2001; 79 (2): 132–140.
27. Partida-Sanchez S., Rivero-Nava L., Shi G. et al. CD38: an ectoenzyme at the crossroads of innate and adaptive immune responses. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2007; 590: 171–183.
28. Hirota S., Helli P.B., Catalli A. et al. Airway smooth muscle excitation-contraction coupling and airway hyperresponsiveness. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2005; 83: 725–732.
29. Alonso D., Radomski M.W. The nitric oxide-endothelin-1 connection. *Heart Fail. Rev.* 2003; 8 (1): 107–115.
30. Gally F., Hartney J.M., Janssen W.J. et al. CD38 plays a dual role in allergen – induced airway hyperresponsiveness. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2009; 40: 433–442.
31. Любавина Н.А., Варварина Г.Н., Караулов А.В. Влияние стандартной патогенетической терапии на сывороточный уровень на сывороточный уровень молекул SCD38, SCD25 И SCD95 у больных бронхиальной астмой смешанного типа. *Иммунология* 2011; 32 (5): 267–269.
32. Каптюк Л.И., Крапошина А.Ю., Собко Е.А. и др. Молекулярные механизмы стероидорезистентности при бронхиальной астме: р-гликопротеин и CD38 как новые мишени для фармакологической коррекции. *Мол. мед.* 2012; 2: 11–16.
33. Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Демко И.В. и др. Уровень экспрессии CD38/АДФ-рибозилциклазы и цитокинов периферической крови при бронхиальной астме. *Клинико-лабораторный консилум: спец. вып.* 2010; 2–3 (33–34): 61–66.
34. Собко Е.А., Крапошина А.Ю., Демко И.В. и др. Маркер эндотелиальной дисфункции CD38/АДФ-рибозилциклаза при бронхиальной астме. *Клин. мед.* 2013; 2: 34–38.
35. Scalzo-Inguanti K., Plebanski M. CD38 identifies a hypoproliferative IL-13-secreting CD4<sup>+</sup> T-cell subset that does not fit into existing naive and memory phenotype paradigms. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41 (5): 1298–1308.
36. Amrani Y., Panettieri R.A. Jr. Modulation of calcium homeostasis as a mechanism for altering smooth muscle responsiveness in asthma. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 2 (1): 39–45.
37. Tliba O., Panettieri R.A. Jr, Tliba S. et al. Tumor necrosis factor-alpha differentially regulates the expression of proinflammatory genes in human airway smooth muscle cells by activation of interferon-beta-dependent cd38 pathway. *Mol. Pharmacol.* 2004; 66: 322–329.
38. Jude J.A., Wylam M.E., Walseth T.F. et al. Calcium signaling in airway smooth muscle. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: 15–22.
39. Tenca C., Merlo A., Zarcone D. et al. Death of T cell precursors in the human thymus: a role for CD38. *Int. Immunol.* 2003; 15: 1105–1116.
40. Kim J., McKinley L., Natarajan S. et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha antibody treatment reduces pulmonary inflammation and methacholine hyper-responsiveness in a murine asthma model induced by house dust. *Clin. Exp. Allergy* 2006; 36 (1): 122–132.
41. White T.A., Xue A., Chini E.N. et al. Role of Transient receptor potential C3 in TNF- $\alpha$ -enhanced calcium influx in human airway myocytes. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 35: 243–251.
42. Chung F. Asthma. UK: Eur. Respir. Soc. Ltd; 2003.
43. Tliba O., Damera G., Banerjee A. et al. Cytokines induce an early steroid resistance in airway smooth muscle cells novel role of interferon regulatory factor-1. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2008; 38: 463–472.
44. Tirumurugan K.G., Kang B.N., Panettieri R.A. et al. Regulation of the cd38 promoter in human airway smooth muscle cells by TNF-alpha and dexamethasone. *Respir. Res.* 2008; 9: 26.
45. Dagia N.M., Harii N., Meli A.E. et al. Phenyl methimazole inhibits tnfr-alpha-induced vcam-1 expression in an ifn regulatory factor-1-dependent manner and reduces monocytic cell adhesion to endothelial cells. *J. Immunol.* 2004; 173: 2041–2049.
46. Yamada K., Elliott W.M., Hayashi S. et al. Latent adenoviral infection modifies the steroid response in allergic lung inflammation. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 844–851.

#### Информация об авторах

Соловьева Ирина Анатольевна – ассистент, аспирант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения России; тел.: 8 (913) 835-26-43; solovieva.irina@inbox.ru  
 Собко Елена Альбертовна – к. м. н., доцент, докторант кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения России; тел.: 8 (923) 327-11-92; sobko29@mail.ru  
 Крапошина Ангелина Юрьевна – ассистент кафедры внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: 8 (902) 990-37-67; angelina-maria@inbox.ru  
 Демко Ирина Владимировна – профессор, д. м. н., заведующая кафедрой внутренних болезней № 2 с курсом ПО ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: 8 (913) 507-84-08; demko64@mail.ru  
 Салмина Алла Борисовна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой биологической химии с курсом медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого; тел.: 8 (913) 192-06-24; allasalmina@mail.ru

Поступила 22.03.13  
 © Коллектив авторов, 2013  
 УДК 616.248-092